

61324-2000800-10361

DELPHION

[Log On](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#)**RESEARCH**

My Account

PRODUCTS

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent Help

INSIDE DELPHION[Select GR](#)

Derwent Record

☒ Email this to a friendView: [Expand Details](#) Go to: [Delphion Integrated View](#)Tools: Add to Work File: [Create new Work File](#) [Add](#)

Derwent Title:

N-Substituted 2,2-di:phenyl-acetamide enantiomer preparation - from corresponding N-substituted phenyl:glycine derivative and 3-hydroxy:pyrrolidine compound, used e.g. as analgesic

Original Title:

☒ [DE19647538A1](#): Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem N-Methyl-N-(1-phenyl-2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl)-2,2-diphenylacetamid

Assignee:

MERCK PATENT GMBH Standard company
Other publications from [MERCK PATENT GMBH \(MERE\)](#)...

Inventor:

ACKERMANN K; BATHE A; BUDAK J; GOTTSCHLICH R; HELFERT B; STEIN I;

Accession/Update:

1998-287809 / 199826

IPC Code:

C07D 207/12 ; C07B 57/00 ;

Derwent Classes:

B03;

Manual Codes:

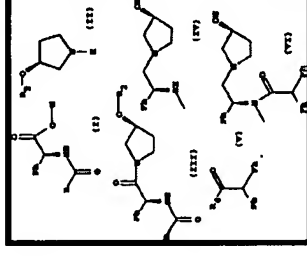
B07-D03(Pyrrolidine) , B14-C01(Analgesic) , B14-E10C(Bowel)

Derwent Abstract:

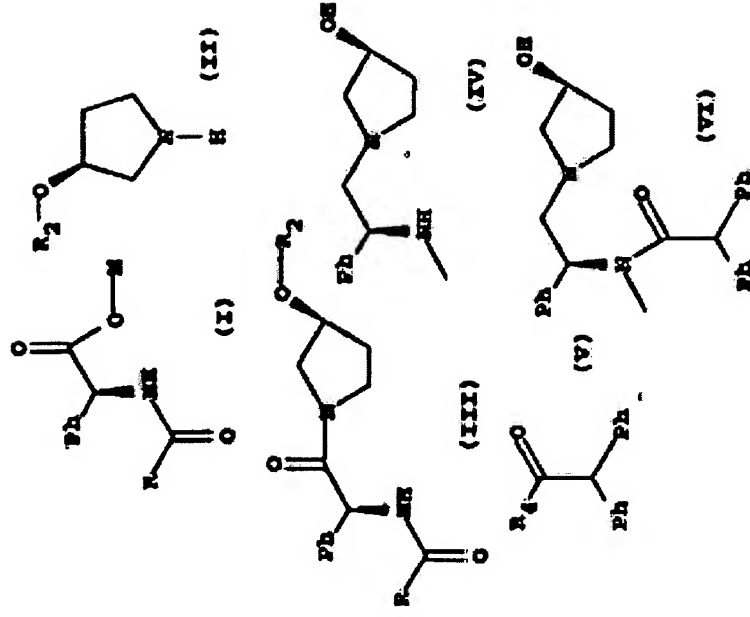
([DE19647538A](#)) Preparation of N-methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamide of formula (VI), or the corresponding N-[(1R)-1-phenyl-2-(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl] compound (VI'), comprises: (a) reacting an N-substituted phenylglycine derivative of formula (I) with a compound of formula (II) or its acid addition salt; (b) reducing the resulting N-substituted phenylglycine amide (III) to give N-methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethane] of formula (IV) (which is optionally converted into an acid addition salt); and (c) reacting (IV) with an activated diphenylacetic acid of formula Ph₂CHCOR₄ (V) to give (VI), which is optionally converted into an acid addition salt. Acid addition salts of (II), (IV) and (VI) are with HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄, an organic acid or (for (VI) only) HNO₃ or NH₂SO₃H. The formulae shown are for the preparation of (VI); for preparation of (VI') the starting materials (I) and (II) and intermediates (III) and (IV) are replaced by the other appropriate enantiomers. R = H or OR₁; R₁ = A, aryl, heteroaryl, Si(R₃)₃ or COR₃; R₃ = H, A, aryl or heteroaryl; A = 1-6C alkyl; M = H or an alkali metal, alkaline earth metal, ammonium or alkylammonium ion; R₂ = H, A, aryl, heteroaryl, Si(R₃)₃ or COR₃; R₃ = H, A, aryl or heteroaryl; R₄ = F, Cl, Br, I, OA or O-CO-A. The intermediates (IV) and N-methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethane] (IV') are new compounds.

Use - (VI) is a known drug for treating pain (B.J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327) and inflammatory digestive disorders ([DE19523502](#)). (IV) and (IV') are intermediates for (IV) and (VI') respectively (claimed).

Advantage - The method overcomes the problems (such as poor solubility of starting materials and difficulty in purifying the product) associated with known reaction pathways. The present method uses soluble starting compounds and gives enantiomerically pure products, and is therefore more economical.



Images:



Dwg. 0/0

Family:

PDF Patent Pub. Date Derwent Update Pages Language IPC Code
☒ DE19647538A1 * 1998-05-20 199826 7 German C07D 207/12
 Local apps.: DE1996001047538 Filed:1996-11-16 (96DE-1047538)

INPADOC

Show legal status actions

Legal Status:

First Claim:

Show all claims

1. Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1- phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3- hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid, **dadurch gekennzeichnet**, daß

- a) ein N-substituiertes Phenylglycinderivat der Formel I
 worin
 R H, OR¹
 R¹ A, Aryl, Heteroaryl, Si(R³)₃, COR³
 R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl
 A geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C- Atomen

M H oder ein Kation aus der Gruppe Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Alkylammoniumion

bedeuten,
mit einer Verbindung der Formel II

worin

R² H, A, Aryl, Heteroalkyl, Si(R³)₃, COR³ und

R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl

bedeuten

oder mit einem Säureadditionssalz der Verbindung der Formel II, der Säuren HCl, HBr, HI, H₂SO₄ H₃PO₄ oder einer organischen Carbonsäure, zu einer Verbindung der Formel III

worin R und R² die oben gegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird,

- b) anschließend durch Reduktion in eine Verbindung der Formel IV

umgesetzt wird, die gegebenenfalls in ein entsprechendes Säureadditionssalze der Säuren HCl, HBr, HI, H₂SO₄ H₃PO₄ oder in ein Salz einer organischen Carbonsäure umgewandelt wird, und

- c) die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel (V)

worin

R⁴ F; Cl, Br, I, OA, O-CO-A,

bedeutet,

zu der Verbindung der Formel VI

umgesetzt wird,

die gegebenenfalls mit einer anorganischen Säure aus der Gruppe HCl, HBr, HI, Schwefelsäure, Sulfaminsäure,

Salpetersäure, Phosphorsäure, Orthophosphorsäure, oder mit einer organischen Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt wird,

wobei in Stufe a) Edukte in Abhängigkeit vom als Endprodukt gewünschten Enantiomeren eingesetzt werden.

🔍 Priority Number:

Application Number	Filed	Original Title
DE1996001047538	1996-11-16	

🔍 Chemical
Indexing Codes:

[Show chemical indexing codes](#)

🔍 Markush
Compound
Numbers:

[Show Markush numbers](#)

🔍 Related
Accessions:

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C1998-089242	C		
1 item found			

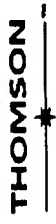
🔍 Title Terms:

N SUBSTITUTE DI PHENYL ACETAMIDE ENANTIOMER PREPARATION CORRESPOND N SUBSTITUTE PHENYL GLYCINE
DERIVATIVE HYDROXY PYRROLIDINE COMPOUND ANALGESIC

[Pricing](#) [Current charges](#)

Derwent Searches: [Boolean](#) | [Accession/Number](#) | [Advanced](#)

Data copyright Thomson Derwent 2003



Copyright © 1997-2007 The Thomson Corporation
[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Help](#)

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 47 538 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 D 207/12
C 07 B 57/00
// C 07M 7:00

②① Aktenzeichen: 196 47 538.4
②② Anmeldetag: 16. 11. 96
④③ Offenlegungstag: 20. 5. 98

DE 196 47 538 A 1

⑦① Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:
Bathe, Andreas, Dr., 64283 Darmstadt, DE; Helfert,
Bernd, 64372 Ober-Ramstadt, DE; Ackermann,
Karl-August, 64372 Ober-Ramstadt, DE;
Gottschlich, Rudolf, Dr., 64354 Reinheim, DE; Stein,
Inge, Dr., 63110 Rodgau, DE; Budak, Jens, 64287
Darmstadt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem
N-Methyl-N-[1-phenyl-2-((-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl)-2,2-diphenylacetamid
- ⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur wahlwei-
sen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-
3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-
diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-
2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-
diphenylacetamid, sowie der neuen Verbindungen N-Me-
thyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-
ethan] und N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydrox-
ypyrrolidin-1-yl)-ethan], die Zwischenprodukte herge-
stellt werden.

DE 196 47 538 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid sowie der neuen Verbindungen N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] und N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan], die als Zwischenprodukte in diesem Verfahren entstehen.

Wie von Barber et al. (B. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327) beschrieben besitzen sowohl die Verbindung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, als auch ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften in der Behandlung von Schmerzzuständen, so daß sie besonders zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet sind.

Es wurde, wie in der Patentanmeldung DE 195 23 502 beschrieben, gefunden, daß diese Verbindung eine besonders wirksame Verbindung ist, die sich als Arzneimittel zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen in ganz besonderer Weise eignet. Insbesondere ist diese Verbindung bei dieser Indikation einsetzbar und wirksam, da sie gleichzeitig die mit dieser Erkrankung verbundenen Schmerzen lindert und im akuten Fall eines durch die entzündliche Darmerkrankung drohenden bzw. hervorgerufenen Darmverschlusses die Motorik des Darms wieder normalisiert oder wieder in Gang setzt, ohne spürbare Nebenwirkungen hervorzurufen.

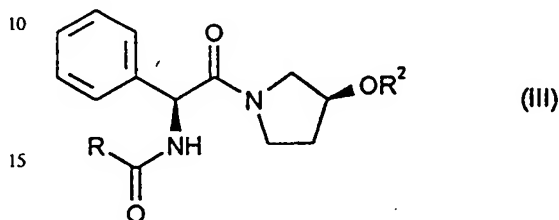
In den Patentanmeldungen DE 40 34 785 A1 und DE 42 15 213 A1 ist die Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid durch Umsetzung von (2S)-2-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylamid mit Diphenylacetylchlorid beschrieben. Wie in DE 42 15 213 beschrieben, ist die Ausgangsverbindung (2S)-2-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid, auch als (1S)-[1-N-Methylamino-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidino)-ethan] benannt, herstellbar, indem (1S)-1-Amino-1-phenyl-2-chloretan mit (3S)-3-Hydroxypyrrolidin umgesetzt und anschließend mit Methyljodid methyliert wird. Probleme dieser Herstellungsmethode bestehen jedoch in der Löslichkeit der Ausgangsprodukte und darin, daß im Anschluß an die Synthese das erhaltene, durch Nebenprodukte verunreinigte racemische Produktgemisch aufwendig aufgetrennt werden muß. Das bisher bekannte Verfahren zur Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid ist daher aufwendig und teuer und führt zu geringen Ausbeuten bezogen auf die eingesetzten Ausgangsverbindungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein in einfacher Weise durchführbares und preiswertes Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid bzw. bei Einsatz der enantiomeren Edukte von N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid zur Verfügung zu stellen, das von preiswerten, gut löslichen Ausgangsprodukten ausgeht, die zu einem möglichst enantiomerenreinen Produkt führen, das sich dann anschließend in einfacher Weise isolieren und reinigen läßt.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei entweder die bisher nicht bekannte Verbindung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] als neues Zwischenprodukt zur

Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid verwendet wird oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] als neues Zwischenprodukt zur Herstellung von N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid.

Es wurde gefunden, daß sich Verbindungen der Formel (III)



worin R und R² die folgenden Bedeutungen haben,

R H, OR¹

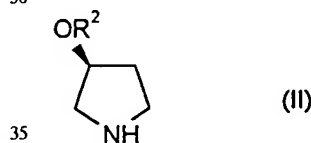
R¹ A, Aryl, Heteroaryl, Si(R³)₃, COR³

R² A, Aryl, Heteroaryl sowie Si(R³)₃, COR³

R³ H, A, Aryl, Heteroaryl,

A geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen

in hohen Ausbeuten und enantiomerenrein darstellen lassen, indem, je nach gewünschtem Endprodukt, (3S)-3-Hydroxypyrrolidine oder (3R)-3-Hydroxypyrrolidine der Formel (II)

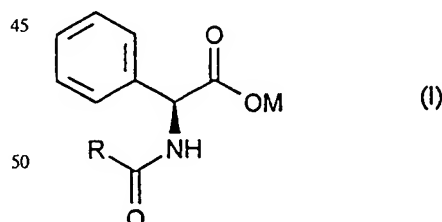


worin

R² A, Aryl, Heteroaryl sowie Si(R³)₃ oder COR³

R³ H, A, Aryl, Heteroaryl

bedeuten, oder deren Salze, gebildet mit HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ oder geeigneten organischen Carbonsäuren, mit entsprechenden (S)- oder (R)-enantiomeren Formen von N-substituierten Phenylglycinen der Formel (I)



worin

R H, OR¹

R¹ A, Aryl, Heteroaryl, Si(R³)₃, COR³

R³ H, A, Aryl, Heteroaryl

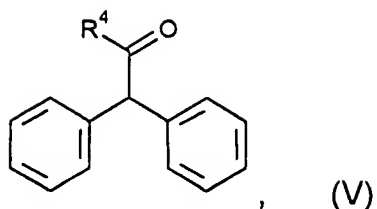
M H oder ein Kation aus der Gruppe Alkali, Erdalkali, Ammonium oder Alkylammonium

bedeuten, amidisch gekuppelt werden.

Die so hergestellten Amide der Formel (III) lassen sich in einfacher Weise reduktiv, gegebenenfalls durch Abspaltung der Schutzgruppe der Hydroxylgruppe des Pyrrolidins in N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] der Formel (IV) überführen.

Durch Umsetzung mit aktivierten Carbonsäuren der For-

mel (V)

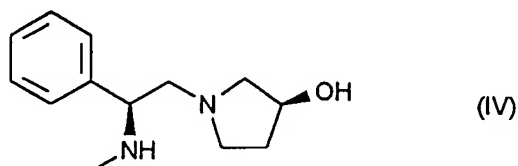


worin

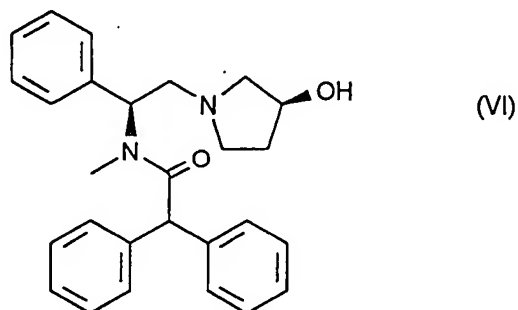
 R^4 F; Cl, Br, I, OA, O-CO-A

bedeutet,

lassen sich aus den freien Basen der Verbindungen der Formel (IV)



oder aus ihren Salzen, gebildet mit HCL, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ oder geeigneten organischen Carbonsäuren die enantiomeren Verbindungen der Formel (VI)



in reiner Form herstellen. Vorzugsweise werden diese Verbindungen als Hydrochloride hergestellt, wobei es sich bei der Verbindung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid um die bekannte Form EMD 61753 handelt; aber auch die entsprechenden Salze mit den übrigen oben genannten Säuren sind analog herstellbar.

Insbesondere ist auf diese Weise durch die letzte Umsetzung mit Diphenylelessigsäurechlorid N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, herstellbar.

Die als Zwischenprodukt synthetisierten Verbindungen der Formel IV lassen sich allgemein durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) mit solchen der Formel (II) gewinnen. Vorzugsweise werden in dieser Reaktion Verbindungen der Formel (I) verwendet, in denen R die Bedeutung OR¹ mit R¹ A, Aryl, Heteroaryl, Si(R³)₃, COR³ und R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl besitzt. Überraschenderweise werden im Gegensatz zur Verwendung der entsprechenden Formylverbindung enantiomerenreine Reaktionsprodukte der Formel (III) erhalten. Auf diese Weise kann vorteilhafterweise die Auftrennung des Racemats entfallen.

Die Umsetzung der Verbindungen (I) und (II) kann in einem beliebigen aprotischen Lösungsmittel erfolgen. Besonders geeignet sind polare aprotische Lösungsmittel aus der Gruppe Diethylether, Petroether, Aceton, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder andere entsprechende Lösungsmittel. Hierbei werden die Edukte in so viel

Lösungsmittel aufgenommen, daß eine 10 bis 30 prozentige Lösung erhalten wird. Bevorzugt wird die Reaktion in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt.

Die Reaktionen der Verbindungen (I) und (II) erfolgen unter geeigneten Bedingungen bei Temperaturen zwischen 0 bis 50°C. Besonders gute Ergebnisse werden jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 30°C und bei Normaldruck erzielt.

Zur Aktivierung der Edukte ist die Gegenwart eines Hilfsreagenzes erforderlich. Dieses können Hilfsmittel sein, die auch als Peptidkuppelungsreagenzien verwendet werden. Geeignet sind Verbindungen wie beispielsweise Phosphoroxotrichlorid, Phosphorhalogenide der Wertigkeit III und V, Phosgen, Dicyclohexylcarbodiimid, Tributylammoniumsalz des Pyridins, Phenyldichlorphosphat, 2-Chlor-1,2,3-trinitrobenzol, Phosphorsäureester, Chlorsulfonylisocyanat, CH₃SO₂Cl-(C₂H₅)₃N, (C₆H₅)₃P-CCl₄-(C₂H₅)₃N, N,N'-Carbonyldiimidazol, N-(Alkylcarbonyl)-imidazole, Säureanhydride oder Säurechloride und insbesondere Alkylchlorformate, wie Chlorameisensäureethylester. Andere geeignete Hilfsreagenzien sind in verschiedenen Fachbüchern beschrieben, wie z. B. in C. Ferri "Reaktionen der organischen Synthese", R. C. Larock "Comprehensive Organic Transformations; A Guide to Functional Group Preparations", Verlag Chemie, 1989.

Weiterhin ist die Gegenwart einer Base erforderlich. Geeignete sind ebenfalls aus den oben genannten Fachbüchern zu entnehmen. Solche Basen sind beispielsweise tertiäre Amine, wie z. B. Triethylamin. Es können aber auch anorganische Basen hinzugefügt werden. Als anorganische Basen sind insbesondere Carbonate geeignet. Bei Verwendung der Alkalihydroxide, wie NaOH oder KOH ist besonders auf eine genaue Dosierung zu achten, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt. Zur Vereinfachung der Aufarbeitung ist es aber auch möglich, das Hydroxypyrrolidin im Überschuß einzusetzen, so daß es selbst als Base wirkt.

Die Aufarbeitung des erhaltenen Reaktionsprodukts (III) kann nach dem Abfiltrieren des angefallenen Niederschlags mit laborüblichen Methoden aus dem Filtrat erfolgen. Beispielsweise besteht eine gängige und geeignete Methode darin, das Lösungsmittel abzudestillieren, das Rohprodukt erneut in einem organischen Lösungsmittel aufzunehmen, die erhaltene Lösung mit Wasser mehrfach zu extrahieren, das Lösungsmittel erneut abzudestillieren und das erhaltene Produkt durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. aus Methanol umzukristallisieren. Es sind aber auch andere, dem Fachmann bekannte Aufarbeitungsvarianten möglich, wie z. B. solche, die eine chromatographische Aufreinigung mit einschließen.

Je nach Reaktionsbedingungen, wird das Reaktionsprodukt (III) als freie Base oder als Säureadditionssalz der Säuren HCl, HBr, HI, H₂SO₄ oder einer organischen Carbonsäure aus einem wasserhaltigen Lösungsmittelgemisch erhalten. In letzteren Fällen kann die Isolierung nach der Phasentrennung nach laborüblichen Methoden erfolgen.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel (III) erfolgt unter Schutzgasatmosphäre, z. B. unter Stickstoffatmosphäre, in Gegenwart eines Hydridtransfer-Reagenzes. Geeignete Hydridtransfer-Reagenzien sind solche aus der Gruppe der Metallaluminiumhydride, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, Metall-Alkoxy-aluminiumhydride, wie z. B. Li-Triethoxyaluminiumhydrid, Metallborhydride, vorzugsweise NaBH₄, oder Boran, wobei zusätzlich die Gegenwart einer Lewissäure erforderlich ist, wie z. B. Bortrifluorid.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem polaren aprotischen und hydridinertem Lösungsmittel durchgeführt. Ge-

eignet sind die gleichen, wie oben bereits genannt. Besonders geeignet sind z. B. Diethylether oder Tetrahydrofuran.

Zur Durchführung der Hydrierung wird eine Verbindung der Formel (III) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und zu einer Lösung, die das Hydridtransfer-Reagenz in äquimolaren Mengen bzw. in geringem Überschuß enthält, unter Erwärmen zugegeben. Es ist aber auch möglich, die zu hydrierende Ausgangsverbindung vorzulegen und das Hydrierungsreagenz in entsprechender Menge auf geeignete Weise zuzugeben, so daß ein Reaktionsgemisch erhalten wird, worin das Edukt eine Konzentration von 10 bis 25 Gew.-% besitzt, bezogen auf das Lösungsmittel. Zur Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch für mehrere Stunden unter Rückflußbedingungen gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend nach dem Fachmann bekannten Methoden aufbereitet, indem u. a. durch Zugabe eines Lösungsmittelgemisches, bestehend aus einem protonenliefernden und einem aprotischen Lösungsmittel, der Überschuß Hydridtransfer-Reagenz zersetzt wird und das Reaktionsprodukt freigesetzt wird. Als protonenliefernde Lösungsmittel sind z. B. Wasser oder Alkohole wie Ethanol oder Methanol geeignet. Als aprotische Lösungsmittel sind alle oben bereits genannten polaren aprotischen Lösungsmittel geeignet, insbesondere Tetrahydrofuran. Letzteres wird vorzugsweise eingesetzt, da es technisch als wasserfreies Produkt erhältlich ist.

Die Produktaufarbeitung kann nach der Phasentrennung nach laborüblichen Methoden erfolgen. Das erhaltene Rohprodukt kann durch Kristallisationsmethoden aufgearbeitet werden oder es wird zur Aufarbeitung beispielsweise in einem organischen nicht wassermischbaren Lösungsmittel aufgenommen und mit einem Überschuß einer anorganischen Säure, vorzugsweise Salzsäure, versetzt. Das auf diese Weise gebildete Salz kann anschließend kristallin abgetrennt werden.

Die weitere Umsetzung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan oder dessen Dihydrochlorid zu dem gewünschten Endprodukt N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid (Formel VI, EMD 61753) erfolgt nach Methoden wie sie in De-A1-40 34 785 und DE-A1-42 15 213 beschrieben sind.

Die im nachfolgenden gegebenen Beispiele werden zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung gegeben, können aber nicht dazu dienen, die beanspruchte Erfindung auf diese zu beschränken, da verschiedene Variationen der Beispiele möglich sind und zu dem gewünschten Produkt N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan [Formel (IV)] führen, das als Zwischenprodukt zur Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid verwendet werden kann.

BEISPIELE

N-substituierte (2S)-2-Phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid] der Formel III aus (2S)-2-Phenylglycinen der Formel

Beispiel 1

(2S)-N-Formyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid]

Aus (2S)-N-Formyl-2-phenylglycin (erhältlich aus (S)-(+)-alpha-Aminophenylelessigsäure und Acetanhydrid/Ameisensäure z. B. nach Huszthy, Peter; Oue, Masatoshi; Bradshaw, Jerald S.; Zhu, Cheng Y.; Wang, Tingmin; et al.,

J.Org.Chem., EN, 57 (20) [1992] 5383-5394) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin (erhältlich aus kommerziellem (S)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol z. B. nach Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., Synth.Comm., EN, 15 (7) [1985] 587-598 oder Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J.Med.Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144):

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu 9 g (2S)-N-Formyl-2-phenylglycin und 5,5 ml N-Methylmorpholin in 250 mL THF bei -15°C 4,8 mL Ethylchlorformiat in 10 mL Tetrahydrofuran unter Rühren zugesetzt und nach 10 min Wartezeit eine Lösung von 6,2 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin-Hydrochlorid und 7 mL Triethylamin in 50 mL Dimethylformamid. Nach 18 Stunden Rühren wird der angefallene Niederschlag abgetrennt und entstandenes (2S)-N-Formyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, und anschließende chromatographische Reinigung aus dem Filtrat isoliert.

¹H-NMR: D6-DMSO; 3,0-3,8 (m), 4,25 (d), 5,0 (s,br), 5,7 (dd), 7,4 (ArH), 8,0 (ArH), 8,8 (CHO)

MS-FAB: (M+ 1), 221, 205,

Kristalle Fp.: 97-101°C

[α]_D²⁰ = +208, c=1 in Methanol

Beispiel 2

(2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid]

Aus (2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin (aus (S)-(+)-alpha-Aminophenylelessigsäure und Chlorkohlensäurebenzylester z. B. nach Jones, Raymond CF; Turner, Ian; Howard, Kevin J., Tetrahedron Lett., 34 (39) [1993] 6329-6332) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin (erhältlich aus kommerziellem (S)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol z. B. nach Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., Synth.Comm., EN, 15 (7) [1985] 587-598 oder Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J.Med.Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144):

Unter Stickstoffatmosphäre werden 14,3 g (2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin in 100 ml Tetrahydrofuran in der Kälte mit 5,5 ml 4-Methylmorpholin und einer Lösung aus 4,8 ml Ethylchlorformiat und 10 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann 30 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus 4,36 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin und 10 ml Tetrahydrofuran zugeben. Nach 18 Stunden Rühren wird der angefallene Niederschlag abgetrennt und das gebildete (2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, Aufnehmen in einem organischen Solvens, Waschen mit einer wäßrigen Phase, erneutes Aufkonzentrieren und Kristallisation aus dem Filtrat isoliert.

¹H-NMR: D6-DMSO+TFA; 5,1 (s), PhCH₂R

FAB-MS: 355 (M+ 1), 311, 196, 176

Konsistenz: Öl

[α]_D²⁰ = +108, c=1 in Methanol

Beispiel 3

(2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid]

3.a)

Aus (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin (aus (S)-(+)-alpha-Aminophenylelessigsäure und Chlorkohlensäureethylester z. B. nach Bodurow, C. C.; Boyer, B. D.; Brennan, J.;

Bunnell, C. A.; Burks, J. E.; et al., *Tetrahedron Lett.*, EN, 30 (18) [1989] 2321–2324) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin (erhältlich aus kommerziellem (S)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol z. B. nach Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., *Synth. Commun.*, EN, 15 (7) [1985] 587–598 oder Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., *J. Med. Chem.*, EN, 37 (14) [1994] 2138–2144).

Unter Stickstoffatmosphäre werden 16,7 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin in 100 ml Tetrahydrofuran in der Kälte mit 8,3 ml 4-Methylmorpholin und einer Lösung aus 7,1 ml Ethylchlorformiat und 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann 60 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus 6,5 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin und 30 ml Tetrahydrofuran zugeben. Nach 18 Stunden Rühren wird der angefallene Niederschlag abgetrennt und das (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, Aufnehmen in einem organischen Solvens, Waschen mit einer wäßrigen Phase, erneutes Aufkonzentrieren und Kristallisation aus dem Filtrat isoliert.

3.b)

Aus (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin (s. o.) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin-Hydrochlorid (kommerziell erhältlich): Zu 11 g Ethylchlorformiat in 100 ml THF werden bei ca. -10°C eine Mischung von 24 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin mit 10 g Methylmorpholin in 100 ml THF dosiert. Es folgt nach einer Nachrührphase eine Mischung von 12 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin-Hydrochlorid in 10 ml VE-Wasser sowie eine Mischung von 10 g Methylmorpholin in 20 ml THF. Nach mehrstündigem Nachrühren und Phasentrennung wird das (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, Aufnehmen in einem organischen Solvens, Waschen mit einer wäßrigen Phase, erneutes Aufkonzentrieren und Kristallisation isoliert.

Die analytischen Daten zu den Varianten 3a und 3b entsprechen sich:

¹H-NMR: D6-DMSO; 1,2 (t), 3–3,8 (m, br), 4,05 (q), 4,25 (s, br), 7,25–7,45 (m)

MS: 293 (M+ + 1), 247, 178, 106

Kristalle Fp.: 124–126°C

[α]_D²⁰ = +137 C = 1 in Methanol

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan der Formel IV

Beispiel 4

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan = 1-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-(2S)-2-methyl-amino-2-phenylethan

Unter Stickstoff werden 2200 mL einer 1,08 molaren Lithiumaluminiumhydrid-Tetrahydrofuran-Lösung leicht erwärmt und unter Rühren eine Lösung aus 264 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid] und 1400 mL Tetrahydrofuran zudosiert. Nach dem Dosierungsende wird 3 Stunden refluxiert und die erkaltete Reaktionslösung mittels einer Wasser/Tetrahydrofuran-Mischung hydrolysiert. Nach Natriumcarbonat-Behandlung und Abtrennung anorganische Bestandteile wird das Produkt mit laborüblichen Methoden aus dem Filtrat isoliert. Das ölige Rohprodukt bildet nach Aufreinigung mittels Kristallisation oder Chromatographie einen Feststoff.

¹H-NMR: D6-DMSO; 2,1–3,1(m), 3,6(dd), 4,3(m), 7,15–7,35 (m)

MS: 220(M+), 205, 120, 100, 91

Aussehen: gelbliches Öl, welches chargenabh. durchkristallisiert

[α]_D²⁰ = +66,8; c = 0,0938 g in 10 ml Methanol

Beispiel 5

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethandihydrochlorid = 1-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-(2S)-2-methyl-amino-2-phenylethan-Dihydrochlorid

Unter Stickstoff werden 2200 mL einer 1,08 molaren Lithiumaluminiumhydrid-Tetrahydrofuran-Lösung leicht erwärmt und unter Rühren eine Lösung aus 264 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid] und 1400 mL Tetrahydrofuran zudosiert. Nach dem Dosierungsende wird noch 3 Stunden refluxiert, dann abgekühlt und die Reaktionslösung mittels einer Mischung aus 80 ml Wasser und 400 ml Tetrahydrofuran hydrolysiert. Nach Natriumcarbonat-Behandlung und Abtrennung anorganische Bestandteile wird das Produkt mit laborüblichen Methoden aus dem Filtrat isoliert. Das ölige Rohprodukt wird in einem organischen, nicht wassermischbarem Lösungsmittel aufgenommen und mit einem Überschuß Salzsäure versetzt. Das kristalline Produkt wird isoliert und getrocknet.

¹H-NMR: D6-DMSO; 3,4(m), 3,8(m), 4,2(m), 4,4(m), 4,9(m), 7,5 u. 7,8 (ArH)

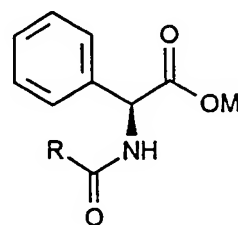
Schmelzpunkt: 240–242°C

[α]_D²⁰ = -22,4; c = 1 in Wasser

Patentansprüche

1. Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid, **dadurch gekennzeichnet**, daß

a) ein N-substituiertes Phenylglycinderivat der Formel I



(I)

worin

R H, OR¹

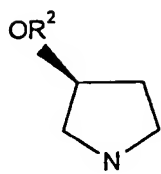
R¹ A, Aryl, Heteroaryl, Si(R³)₃, COR³

R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl

A geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen

M H oder ein Kation aus der Gruppe Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Alkylammoniumion bedeuten,

mit einer Verbindung der Formel II



(II)

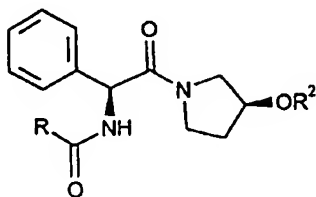
worin

R² H, A, Aryl, Heteroalkyl, Si(R³)₃, COR³ und

R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl

bedeuten

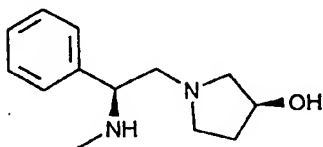
oder mit einem Säureadditionssalz der Verbindung der Formel II, der Säuren HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ oder einer organischen Carbonsäure, zu einer Verbindung der Formel III



(III)

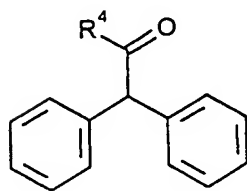
worin R und R² die oben gegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird,

b) anschließend durch Reduktion in eine Verbindung der Formel IV



(IV)

umgesetzt wird, die gegebenenfalls in ein entsprechendes Säureadditionssalz der Säuren HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ oder in ein Salz einer organischen Carbonsäure umgewandelt wird, und c) die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel (V)



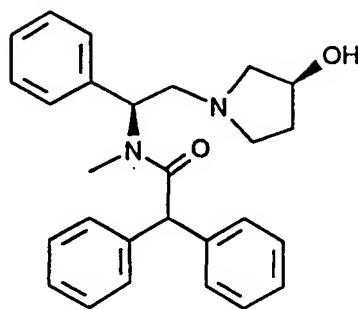
(V)

worin

R⁴ F, Cl, Br, I, OA, O-CO-A,

bedeutet,

zu der Verbindung der Formel VI



(VI)

umgesetzt wird,

die gegebenenfalls mit einer anorganischen Säure aus der Gruppe HCl, HBr, HI, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Orthophosphorsäure, oder mit einer organischen Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt wird,

wobei in Stufe a) Edukte in Abhängigkeit vom als Endprodukt gewünschten Enantiomeren eingesetzt werden.

2. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan]

N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan].

3. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] als Zwischenprodukt zur Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid.

4. N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] als Zwischenprodukt zur Herstellung von N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) verwendet werden, in denen R die Bedeutung OR¹ mit R¹ A, Aryl, Heteroaryl Si(R³)₃, COR³ und R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl besitzt.

6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und/oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen (I) und (II) in einem aprotischen, vorzugsweise polaren aprotischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 30°C, erfolgt.

7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 5, 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen (I) und (II) in einem Lösungsmittel aus der Gruppe Diethylether, Petrolether, Aceton, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran durchgeführt wird, wobei die Edukte in dem Lösungsmittel in einer Konzentration von 10 bis 30 % vorliegen.

8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen (I) und (II) in Gegenwart eines Hilfsreagenzes aus der Gruppe Phosphoroxotrichlorid, Phosphorhalogenide der Wertigkeit III und V, Phosgen, Dicyclohexylcarbodiimid, Tributylammoniumsalz des Pyridins, Phenyldichlorphosphat, 2-Chlor-1,2,3-trinitrobenzol, Phosphorsäureester, Chlorsulfonylisocyanat, CH₃SO₂Cl-(C₂H₅)₃N, (C₆H₅)₃P-CCl₄-(C₂H₅)₃N, N,N'-Carbonyldiimidazol, N-(Alkylcarbonyl)-imidazole, Acetanhydrid, Essigsäurechlorid und Chlorameisensäureethylester sowie einer organischen oder anorganischen Base erfolgt.

9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen (I) und (II) in Gegenwart einer Base aus der Gruppe Triethylamin, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kalziumcarbonat, NaOH, KOH erfolgt.

10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 5 bis 9 dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion der Verbindungen der Formel (III) in Gegenwart eines Hydridtransfer-Reagenzes aus der Gruppe der Metallaluminiumhydride, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, der Metall-Alkoxy-aluminiumhydride, vorzugsweise Li-Triethoxyaluminiumhydrid, der Metallborhydride, vorzugsweise NaBH_4 , oder Boran, sowie gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewisäure, wie Bortrifluorid, in einem polaren aprotischen Lösungsmittel aus der Gruppe Diethylether, Petroether, Aceton, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran erfolgt.

11. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und/oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III) als Edukt in einem Lösungsmittel in einer Konzentration von 10 bis 25% gelöst wird und das Hydrierungsprodukt durch Zugabe eines protonenliefernden Lösungsmittels im Gemisch mit einem aprotischen Lösungsmittel freigesetzt wird.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

61324-2000800-10361

DELPHION

[Log Out](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#)

[My Account](#)

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent Help

[Select CR](#)

The Delphion Integrated View

Get Now: <input checked="" type="checkbox"/> PDF File History Other choices	Tools: Add to Work File: Create new Work File Add
View: Expand Details INPADOC Jump to: Top Go to: Derwent	<input checked="" type="checkbox"/> Email this to a friend

[Title:](#) **DE19647538A1: N-Substituted 2,2-di:phenyl-acetamide enantiomer preparation[German]**

[Derwent Title:](#) N-Substituted 2,2-di:phenyl-acetamide enantiomer preparation - from corresponding N-substituted phenyl:glycine derivative and 3-hydroxy:pyrrolidine compound, used e.g. as analgesic [\[Derwent Record\]](#)

[Country:](#) DE Germany

[Kind:](#) A1 Document Laid open (First Publication) ⁱ

[Inventor:](#) Bathe, Andreas, Dr.; Darmstadt, Germany 64283
Helfert, Bernd; Ober-Ramstadt, Germany 64372
Ackermann, Karl-August; Ober-Ramstadt, Germany 64372
Gottschlich, Rudolf, Dr.; Reinheim, Germany 64354
Stein, Inge, Dr.; Rodgau, Germany 63110
Budak, Jens; Darmstadt, Germany 64287

[Assignee:](#) Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

[Published / Filed:](#) 1998-05-20 / 1996-11-16

[Application Number:](#) DE1996019647538

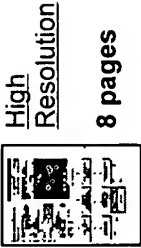
[IPC Code:](#) Advanced: C07D 207/12;
Core: C07D 207/00;
IPC-7: C07B 57/00;
C07D 207/12;

[ECLA Code:](#) C07D207/12;

[Priority Number:](#) 1996-11-16 DE1996019647538

[INPADOC](#) [Show legal status actions](#)

[Legal Status:](#)
[Family:](#) None



First Claim:
[Show all claims](#)

1. Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid, **dadurch gekennzeichnet**, daß •

- a) ein N-substituiertes Phenylglycinderivat der Formel I
 worin
 $R^1 H, OR^1$
 $R^1 A, Aryl, Heteroaryl, Si(R^3)_3, COR^3$
 $R^3 H, A, Aryl, Heteroalkyl$
 A geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen
 M H oder ein Kation aus der Gruppe Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Alkylammoniumion
 bedeuten,
 mit einer Verbindung der Formel II
 worin
 $R^2 H, A, Aryl, Heteroalkyl, Si(R^3)_3, COR^3$ und
 $R^3 H, A, Aryl, Heteroalkyl$
 bedeuten
 oder mit einem Säureadditionssalz der Verbindung der Formel II, der Säuren HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 oder einer organischen Carbonsäure, zu einer Verbindung der Formel III
 worin R und R^2 die oben gegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird,
- b) anschließend durch Reduktion in eine Verbindung der Formel IV
 umgesetzt wird, die gegebenenfalls in ein entsprechendes Säureadditionssalz der Säuren HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 oder in ein Salz einer organischen Carbonsäure umgewandelt wird, und
- c) die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel (V)
 worin
 $R^4 F, Cl, Br, I, OA, O-CO-A$,
 bedeutet,
 zu der Verbindung der Formel VI
 umgesetzt wird,
 die gegebenenfalls mit einer anorganischen Säure aus der Gruppe HCl, HBr, HI, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Orthophosphorsäure, oder mit einer organischen Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt wird,
 wobei in Stufe a) Edukte in Abhängigkeit vom als Endprodukt gewünschten Enantiomeren eingesetzt werden.

Description Expand description


Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid sowie der neuen Verbindungen N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] und N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan], die als Zwischenprodukte in diesem Verfahren entstehen.

BEISPIELE


 Beispiel 1

 Beispiel 2

 Beispiel 3

 3.a)

 3.b)

 Beispiel 4

 Beispiel 5

 Foreign
References:
 Other Abstract
Info:

None

CHEMABS 129(03)027886N CAN129(03)027886N DERABS C98-287809 DERC98-287809



Nominate this for the Gallery...



Copyright © 1997-2007 The Thomson Corporation
[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Help](#)